

مقایسه تاثیر بی دردی مورفین و پاراستامول و کتورولاک به روش IV-PCA بعد از عمل در بیماران تحت کوله سیستمی به روش جراحی باز .

چکیده :

مقدمه:

درد بعد از عمل جراحی سبب افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک و ایجاد شرایط هیپرمتابولیک،احتباس آب و نمک ،افزایش گلوکز و اسید چرب و لاکتات و افزایش مصرف اکسیژن،تضعیف سیستم ایمنی و به دنبال آن تاخیر در بهبود زخم ها ،همچنین تاخیر در بازگشت فعالیت و عملکرد ریه ها،افزایش احتمال وقوع ایسکمی میوکارد می شود.(۱)

هدف:

مقایسه تاثیر بی دردی مورفین و پاراستامول و کتورولاک به روش IV-PCA بعد از عمل در بیماران تحت کوله سیستمی به روش جراحی باز .

روش مطالعه :

مطالعه ای به صورت کار آزمائی بالینی^۱ و دوسوکور^۲ بر روی ۳۳۰ بیمار از هر دو جنس تحت عمل جراحی کوله سیستمی به روش جراحی باز (۱۱۰ بیمار در گروه مورفین و ۱۱۰ بیمار در گروه پاراستامول و ۱۱۰ نفر در گروه کتورولاک) انجام شد. شاخص های مورد بررسی میزان درد (VAS)،تهوع (VAS)، تغییرات همودینامیک (BP و HR)،خارش، افت اشباع اکسیژن خون شریانی و میزان رضایت بیماران (VAS) در سه گروه مورد سنجش قرار گرفت. داده ها با نرم افزار آماری SPSS ۱۷ آنالیز شده و نتایج توصیفی استخراج و مقایسه بین گروه ها با بکارگیری آزمون های آماری repeated measure ANOVA و Kruskal-walis با $p < 0.05$ انجام شد.

یافته ها:

میانگین سنی شرکت کنندگان ۴۲/۵ سال بود، ۶۰ درصد از بیماران مونث و ۴۰ درصد بیماران مذکر بودند. میانگین میزان درد (VAS) در گروه مورفین از (۴، ۴) در ساعت ۲ به (۳، ۳) در ساعت ۸ پس از عمل و در گروه پاراستامول از (۳، ۴) در ساعت ۲ به (۲، ۲) در ساعت ۸ پس از جراحی رسید. و در گروه کتورولاک از (۲، ۳) در ساعت ۲ به (۱، ۱) در ساعت ۸ رسید.

^۱ clinical trial

^۲ Double Blind

میانگین تهوع در ساعت ۸ در هر سه گروه حداقل و در گروه مورفین (۱، ۴) ۲ در گروه پاراستامول (۱، ۱) و در گروه کتورولاک (۱، ۱) بود. میانگین میزان رضایت (VAS) در گروه مورفین از (۴، ۶) ۵ در ساعت ۲ به (۵، ۶) ۵ در ساعت ۸ بعد از عمل و در گروه پاراستامول از (۷، ۵) ۶ در ساعت ۲ به (۷، ۸) ۸ در ساعت ۸ و در گروه کتورولاک از (۷، ۸) ۷ در ساعت ۲ به (۹، ۹) ۹ در ساعت ۸ رسید.

نتیجه:

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه سه داروی مورفین و پاراستامول و کتورولاک در ساعات اولیه پس از عمل جراحی در صورت استفاده به روش IV-PCA عوارض خارجی ایجاد نمی کنند، هر سه دارو سبب کاهش درد و ایجاد رضایت در بیماران می شوند که کاهش درد به کمک کتورولاک از مورفین و پاراستامول بیشتر می باشد.

فهرست مطالب

عنوان

.....	فصل اول:مقدمه
.....	فصل دوم: بررسی متون و مروری بر مقالات
.....	فصل سوم:مواد و روشها
.....	فصل چهارم:نتایج و یافته ها
.....	فصل پنجم:بحث و نتیجه گیری
.....	فصل ششم:فهرست منابع

فهرست جداول

صفحه

عنوان

جدول ۱: توزیع فراوانی گروه های پاراستامول و مورفین و کتورلاک بر حسب جنس.....

جدول ۲: مقایسه میانگین درد بر اساس معیار VAS در سه گروه.....

جدول ۳: ماکزیمم و مینیمم درد بر اساس معیار VAS در سه گروه

جدول ۴: میانگین تهوع بر اساس VAS در سه گروه.....

جدول ۵: مقایسه ماکزیمم و مینیمم تهوع بر اساس معیار VAS در سه گروه.....

جدول ۶: میانگین میزان رضایت بیماران بر اساس معیار VAS در سه گروه.....

جدول ۷: ماکزیمم و مینیمم میزان رضایت بیماران بر اساس معیار VAS در سه گروه.....

جدول ۸: تغییرات HR بیماران در سه گروه مورد مطالعه (تعداد ۳۳۰ نفر).....

جدول ۹: تغییرات BP بیماران در سه گروه مورد مطالعه (تعداد ۳۳۰ نفر).....

فهرست پیوستها

صفحه

عنوان

.....پرستشنامه

فصل اول

مقدمه

Introduction

بیان مساله

درد بعد از عمل رایجترین عارضه جراحی می باشد که بیش از ۷۰ درصد بیماران بعد از جراحی آن را تجربه میکنند. درد بعد از جراحی فرآیند پیچیده‌ای است که به دلیل تحریک سیستم عصبی ناشی از تروما و جراحی به وجود می آید. میزان آن از خفیف تا شدید متغیر است از این جهت همیشه مدیریت و کنترل درد به عنوان یک چالش حرفه ای مطرح می باشد. لذا پیشگیری و درمان درد پس از عمل جراحی یکی از موضوعات اصلی درمراقبت های بخش جراحی به شمار می رود که نقش مهمی در تسریع و بهبود وضعیت عمومی بیماران بستری در بخش جراحی دارد. (۲و۱)

در کنترل درد بعد از عمل در طی سه دهه اخیر انقلابی اتفاق افتاده است. کاهش درد بعد از عمل خصوصاً با برخی از رژیم های آنالژژیک خاص سبب کاهش مرگ و میر حول و حوش عمل می شود. انتقال تحریک دردناک به CNS باعث ایجاد پاسخ های استرسی نورواندوکرین و افزایش مواد التهابی موضعی و سیستمیک می گردد. پاسخ های نورواندوکرین به درد شامل افزایش ترشح کاته کولامین ها و افزایش هورمون های کاتابولیک مثل کورتیزول ، گلوکاگون، آلدوسترون، رنین، آنژیوتانسین، ACTH، ADH و کاهش هورمون آنابولیک می شود که این خود سبب افزایش احتباس آب و نهایتاً ایجاد یک وضعیت هیپرمتابولیک و کاتابولیک می شود. پاسخ استرسی باعث افزایش انعقاد پذیری بعد از عمل به صورت کاهش سطح آنتی کواگولان ها و افزایش پروکواگولان ها و در نهایت افزایش بروز DVT و رد پیوند عروقی و ایسکمی میوکارد می شود. از طرفی پاسخ استرسی باعث سرکوب ایمنی مرتبط با شدت آسیب جراحی می شود که خود موجب هیپرگلیسمی و کاهش ترمیم زخم می شود. افزایش کاته کولامین، به واسطه درد کنترل نشده افزایش مصرف اکسیژن میوکارد و تنگی عروق کرونو ایسکمی و انفارکتوس میوکارد را در پی دارد. همچنین تحریک سیستم سماتیک باعث تاخیر در برگشت حرکت دستگاه گوارش و ایلئوس می شود. در سیستم تنفسی نیز درد باعث کاهش عمق تنفس، کاهش سرفه و به دنبال آن ایجاد عوارض تنفسی می گردد.

در ۱۰ تا ۶۵ درصد بیماران بر حسب نوع جراحی درد مزمن بعد از عمل وجود دارد که عدم کنترل حاد بعد از عمل یک فاکتور پیشگویی کننده مهم در ایجاد آن است. پیشگیری از این تغییرات با درمان آنالژژیک سبب اثرات مفید کوتاه مدت مانند کاهش درد حاد بعد از عمل و تسریع ریکاوری و اثرات مفید دراز مدت مانند کاهش درد مزمن و بهبود کیفیت زندگی می شود. حداکثر فایده کلینیکی وقتی که بلوک کامل محرک های دردناک در مرحله بعد از عمل جراحی انجام شود مشاهده می گردد. (۱)

روش های کنترل درد:

۱- تجویز داروها به روش هایی مثل تزریق IM و IV و ...

۲- بلوک های اعصاب یا شبکه های عصبی مثل بلوک محل درد، بلوک نوروآگزپال و...

که هر دو روش های فوق می تواند توسط پرسنل بیمارستان یا توسط خود بیمار به روش PCA انجام شود. (۱)

داروهای مورد استفاده:

۱- مخدرها: از طریق گیرنده مو مرکزی یا گیرنده های محیطی عمل می کنند. عوامل محدودیت این داروها شامل دپرسیون تنفسی، تهوع،

خواب آلودگی و همچنین تحمل و وابستگی به دارو می باشد. (۱و۲و۳و۴و۵)

در حال حاضر ترکیبات زیادی با فارماکولوژی مشابه مورفین وجود دارد، اما مورفین هنوز به عنوان داروی استاندارد برای ارزیابی آنالژزی داروهای جدید باقی مانده است. (۷و۸و۹و۱۰)

۲- **NSAID ها :** مکانیسم آن مهار سیکلو اکسیژناز و سنتز پروستاگلاندین است. علاوه بر محیط در نخاع نیز اثر بی دردی دارند. به علت اختلال عملکرد پلاکت ها و مهار ترومبوکسان TXA_2 سبب کاهش هموستاز می شوند. باعث بروز اختلال عملکرد کلیوی می شوند. دارای اثرات جانبی بر روی ترمیم استخوان و جوش خوردن مهره ها هستند و نوعی از **NSAID** ها که به صورت اختصاصی فقط آنزیم **COX2** را مهار می کنند. عوارض گوارشی و اختلال پلاکتی کمتری دارند ولی مسمومیت قلبی و عروقی و حوادث قلبی به همراه دارند. (۱۱و۱۲و۱۳)

۳- **کتورولاک:** Toradol نوعی NSAID محلول در آب و با اثرات تحریک بافتی کم که باعث مصرف زیاد آن به صورت IM شده است. قبلاً NSAID ها فقط به صورت خوراکی مصرف می شدند. کتورولاک مانع از سنتز آراشیدونیک اسید در سطح سیکلو اکسیژناز شده و اثرات سنترال (مرکزی) مخدرها را ندارد. (۱۴و۱۵و۱۶و۱۷)

۴- **کتامین:** آنتاگونیست NMDA می باشد. باعث کاهش حساسیت مرکزی جلوگیری از ایجاد درد مزمن می شود. باعث کاهش مصرف مورفین ۲۴ ساعته در روش PCA شده و عوارض جانبی شامل تهوع را کاهش می دهد. (۱۸)

۵- **بی حس کننده های موضعی:** که برای بلوک های عصبی مورد استفاده قرار می گیرند. (۱۹)

۶- **پاراستامول:** یا استامینوفن یا N - استیل - P- آمینوفنل متابولیت فعال فناستین است. هر چند مسمومیت با آن می تواند سبب آسیب کبدی شود . استفاده مزمن با دوز معمول اختلال کبدی به همراه ندارد. به ویژه در بیمارانی که آسپرین منع مصرف دارد مانند بیماران مبتلا به اولسرپپتیک، حساس به آسپرین و کودکان با بیماری تب دار جایگزین خوبی است. (۲۰و۲۱)

روش PCA:

در این روش می توان داروی آنالژزیک را توسط خود بیمار تزریق نمود. دادن دارو بهینه می شود و تغییر پذیری فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک داروها کم می شود. (۲۲)

دستگاه PCA را می توان از نظر دوزهای بولوس ، فاصله بین دوزها و انفوزیون پیوسته برنامه ریزی کرد و اغلب یک دوز اپتیمال که نه ناکافی باشد و نه آنقدر زیاد که باعث عوارض شود تعیین می گردد. اغلب فواصل زمانی رایج بین تزریق ها ۵ تا ۱۰ دقیقه می باشد. PCA مدت بستری

در بیمارستان را کاهش نمی دهد اما نیاز به زمان پرستاری کمتر رضایت مندی بیشتر بیماران و بی دردی بهتری را فراهم می آورد و میزان تضعیف تنفسی کمتری را به همراه دارد (۱) می توان از آن هم به صورت IV و هم به صورت اپی دورال استفاده کرد (۱۹ و ۲۰)

در این تکنیک از هر گونه تاخیر دارو پیشگیری می شود. بیشترین انعطاف پذیری برای تنظیم دارو را مهیا می کند و بهترین همخوانی را با تفاوت های فیزیولوژیکی بیماران دارد. برای افراد بالغ و کودکان مناسب است و به تزریق IM در کنترل درد بعد از عمل ارجحیت دارد. در کودکان بالاتر از ۴ سال قابل استفاده است و در کل بیماران این روش را به انواع تزریق IV ، IM و خوراکی ترجیح می دهند.

امروزه IV-PCA با مورفین به عنوان یک رکن اصلی در بی دردی بعد از عمل شناخته شده است و مورفین یک داروی انتخابی در این روش می باشد. اما با وجود استاندارد بودن مورفین در این روش به نظر نمی رسد که کنترل درد نسبت به بقیه مخدرها مثل هیدرومورفون ارجحیتی داشته باشد. همچنین در بعضی مطالعات نشان داده شده که دوز انفوزیون مخدرها سبب بروز تهوع، خواب آلودگی و هیپوکسمی می شود و با توجه به ایجاد وقایع تنفسی به نظر می رسد که مونیتورینگ این بیماران لازم و واجب است (۲۱ و ۲۴)

با توجه به اهمیت کنترل درد بعد از عمل و IV-PCA به عنوان یک روش مفید و با توجه به عوارض ذکر شده برای مورفین بر آن شدیم که در این تحقیق اثر بی دردی پاراستامول و کتورولاک و سایر عوارض این دارو ها را به روش مذکور مقایسه نماییم.

اهداف و فرضیات:

الف- هدف اصلی:

مقایسه تاثیر بی دردی مورفین و پاراستامول و کتورولاک به روش IV-PCA بعد از عمل در بیماران تحت کوله سیستمیک به روش جراحی باز .

ب- اهداف فرعی:

- ۱- تعیین میزان درد (VAS) در سه گروه مورفین و پاراستامول و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.
- ۲- تعیین میزان تهوع (VAS) در سه گروه مورفین و پاراستامول و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.
- ۳- تعیین میزان رضایت (VAS) در سه گروه مورفین و پاراستامول و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.
- ۴- تعیین و مقایسه میانگین بی دردی (VAS) در سه گروه مورفین و پاراستامول و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.
- ۵- تعیین و مقایسه میانگین تهوع (VAS) در سه گروه مورفین و پاراستامول و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.
- ۶- تعیین و مقایسه میانگین رضایت (VAS) در سه گروه مورفین و پاراستامول و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.
- ۷- تعیین و مقایسه فراوانی تغییرات همودینامیک با پاراستامول و مورفین و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.
- ۸- تعیین و مقایسه فراوانی خارش با پاراستامول و مورفین و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.
- ۹- تعیین و مقایسه میزان افت اشباع اکسیژن شریانی (O₂sat) با پاراستامول و مورفین و کتورولاک در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از عمل.

ج- اهداف کاربردی:

استفاده از دارویی که منجر به کنترل بهتر درد در روش PCA می شود.

د: سوالات و فرضیه ها:

- ۱- آیا میزان تهوع و عوارض تنفسی و تغییرات همودینامیک در گروه کتورولاک در ساعات ۲ و ۴ و ۶ و ۸ بعد از عمل از دو گروه دیگر کمتر است ؟

۲- ایامیزان بی دردی و رضایت بیماران (VAS) در گروه کتورولاک در ساعات ۲ و ۴ و ۶ و ۸ بعد از عمل ازدوگروه دیگر بیشتر است؟

۳- میزان بی دردی با مورفین، پاراستامول و کتورولاک چقدر است؟

۴- بی دردی با کدامیک از داروهای مورفین، پاراستامول و کتورولاک بهتر است؟

فصل دوم

بررسی متون و مروری بر مقالات

LITERATURE REVIEW

بررسی متون:

تعریف درد: انجمن بین المللی مطالعه درد (IASP) درد را اینگونه تعریف می کند: یک تجربه حسی یا هیجانی ناخوشایند در ارتباط با آسیب بافتی واقعی یا بالقوه و یا توضیحی در ارتباط با اینگونه آسیبها.

در این تعریف درد همیشه Subjective است و حسی در قسمتی از بدن می باشد. (۱۳، ۱۱)

درد در مجموع به دو نوع تقسیم می شود: درد فیزیولوژیک و پاتولوژیک.

درد فیزیولوژیک (حاد، Nociceptive): یک علامت هشدار دهنده حسی اولیه است که معمولاً منجر به ایجاد عکس العملی برای پیشگیری و بهبود بقاء با جلوگیری از آسیب بافتی بیشتر می شود.

درد پاتولوژیک (مثلاً درد نوروپاتیک) مبین عملکرد غیر معمول سیستم عصبی است، شامل درد بیماری ها است. (۱)

وقتی که بافتی در محیط آسیب می بیند، اعصاب آوران اولیه توسط محرک های شیمیایی یا مکانیکی یا حرارتی یا حساس شده یا مستقیماً فعال می شوند و یا هم حساس و هم فعال می شوند.

این محرک ها مثل آمین های سمپاتیک، آدنوزین تری فسفات (ATP)، گلوتامات، نوروپپتیدها (مثل ماده P-)، فاکتور رشد نورونی، پروستاگلاندین ها، برادی کینین، سایتوکین های پیش التهابی و ... منجر به باز شدن کانال های عملکردی در غشاء نورونی می شوند سپس جریان یون ها Na^{+} و Ca^{++} به داخل انتهای عصبی برقرار و در صورت کافی بودن جریان یونی کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ فعال می شوند. غشاء یونی دپلاریزه شده و جریان پتانسیل عمل در طول اکسون های عصبی به سمت شاخ خلفی نخاع و خود نخاع برقرار می شود. در ادامه این ایمپالس به نورون های نخاع، ساقه مغز، تالاموس و کوتکس رسیده و درد احساس می شود. (۱)

بعضی ایمپالس های درد به شاخ های وینترال و وینترولترال نخاع وارد شده و سبب آغاز پاسخ های Spinal می شوند که این باعث افزایش تون عضلات اسکلتی، ممانعت از عملکرد عصب فرینیک و کاهش حرکت دستگاه گوارش می شود و بعضی دیگر از طریق راه های Spinothalamic و Spinoreticular به مراکز بالاتر منتقل و در آنجا سبب Supra spinal و Cortical می شوند. (۱)

آزاد شدن مداوم واسطه های التهابی در محیط، nociceptor های عملکردی را حساس کرده و nociceptor های تاخیری را فعال می کند که مشخصات این حساس شدن موارد زیر است:

۲- افزایش میزان discharge پس از تحریک

۳- افزایش میزان discharge به صورت خودبه خودی

تحریکات شدید دردناک محیطی نیز ممکن است سبب حساس شدن مرکزی به صورت ایجاد تغییرات دائمی در CNS و pain hyper sensitivity، بیش تحریک پذیری یا پاسخ های طول کشیده و بیش از معمول نوروپاتی ها به تحریکات دردناک شده و همین طور سبب تغییرات عملکردی در شاخ خلفی نخاع و بعداً سبب درد پس از عمل، بیش از حد مورد انتظار می شوند. (۱)

تحریکات دردناک می توانند سبب بروز ژن های جدید در شاخ خلفی نخاع شوند که این اتفاق طی یک ساعت می تواند رخ دهد.

از طرفی درد حاد ممکن است سریعاً به درد مزمن تبدیل شود. (۱)

شدت درد حاد پس از عمل تعیین کننده چشمگیری برای درد مزمن پس از عمل می باشد. (۱)

کنترل درد حول و حوش عمل می تواند دوره نقاهت کوتاه مدت و دراز مدت پس از عمل را تسهیل کند (۱) اما علیرغم شیوع بالای این نوع درد مطالعات به صورت متوالی نشان داده اند که مدیریت کنترل درد پس از عمل جراحی هنوز ضعیف باقی مانده است. (۱۹)

پزشکان می توانند اقدامات فراوانی برای کاهش درد بعد از عمل انجام دهند مثلاً در شرایط جراحی دردهای پس از عمل را می توان با انتوباسیون آرام، دقت در Positioning و انتقال بیمار، استفاده کافی از شل کنندگان عضلانی و کاهش ترومای جراحی کاهش داد. (۱۹)

متمدهای دارو درمانی پس از عمل نیز شامل:

۱-سیستمیک: به دو نوع opioid و nonopioid تقسیم می شود.

۲-منطقه ای: به دو نوع نورواکزیال و peripheral تقسیم می شود. (۱۹)

PCA (PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA):

فاکتورهای مختلفی ممکن است سبب آنالژزی ناکافی پس از عمل شوند:

۱-تفاوت نیاز به آنالژزیک بین بیماران

۲- تفاوت نیاز به آنالژزیک در یک بیمار

۳-تفاوت سطحی سرمی دارو

۴-تاخیر در تجویز دارو

با رژیم PRN نمی توان این موارد را جبران نمود اما در روش PCA داروها به صورت بهینه به بیمار داده می شوند و تفاوت فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک کمرنگ می شود. وقتی بیمار متحمل درد می شود داروی آنالژزیک توسط خود او تجویز می شود و وقتی درد کم می شود دیگر تقاضایی صورت نمی گیرد.

متغیرهایی که در یک PCA می بایست برنامه ریزی شوند:

۱-دوز بولوس

۲-فاصله lock out

۳-تزریق به صورت انفوزیون زمینه ای

برای اینکه PCA اثربخشی داشته باشد دوز بولوس مناسب حتماً لازم است، اگر دوز بولوس کافی نباشد آنالژزی کافی ایجاد نمی شود و اگر این دوز بیشتر باشد اثرات جانبی مثلاً دپرسیون تنفسی در استفاده از مخدرها ایجاد می شود.

فاصله lock out هم روی اثربخشی موثر است و در صورت طولانی بودن سبب عدم کفایت آنالژزی و اگر خیلی کوتاه باشد موجب ایجاد عوارض می گردد. (۱)

ایرادات بسیاری به انفوزیون مخدر به بیماران وارد شده است و اظهار می شود به جای تعیین انفوزیون دارو توسط پرسنل پزشکی رژیم مناسبی توسط خود بیمار و با کنترل وی به خودش تجویز گردد و تجویز دارو با پایان دادن درد کاهش داده شود.

مزایای PCA شامل عوارض کمتر و رضایت بیشتر بیماران نسبت به روش های دیگر می باشد که سبب شده در درمان درد حاد و درد پس از عمل به سرعت مورد پذیرش قرار گیرد. (۱۹)

کاربرد آن در زایمان نیز از مزایای PCA می باشد.

از طرفی قیمت بالای وسیله و داروهای مورد استفاده جزء معایب این روش می باشد. (۱۹)

مخدرها:

مخدرها از سال ها پیش تا کنون اساس درمان درد بوده و هستند. آنها این نقش را با تقلید عملکرد مواد طبیعی به نام اندورفین ها ایفا می کنند.

روی گیرنده های گوناگون اثر کرده و تاثیرات فیزیولوژیک وسیعی ایجاد می کنند شامل:

بی دردی، تغییر خلق و خو، اثر روی سیستم تنفسی و قلبی عروقی، دستگاه گوارش و عملکرد غدد درون ریز و ... (۲)

بیشترین اثر کلینیکی مخدرها از طریق تاثیر روی گیرنده مو (μ) می باشد. (۱) (۲)

استفاده از مخدرها برای درمان درد نیاز به دانش کاربردی از قدرت، دسته بندی مخدرها و عوارض یا مسمومیت و طول اثر آن ها دارد. مخدرهای ضعیف آنهایی هستند که به صورت خوراکی برای دردهای خفیف تا متوسط استفاده می شوند شامل کدئین، پروپوکسی فن، اکسی کدن هیدروکلراید، مپریدین هیدروکلراید و پنتازوسین هیدروکلراید، دوز حداکثر ندارد اما در دوزهای بالا به علت عوارض و مسمومیت مثلا تشنج به دنبال مصرف مپریدین یا پروپوکسی فن و اثرات سایکوتیک از پنتازوسین و عدم تحمل گوارش کدئین مصرف آن ها محدود می شود.

مخدرهای قوی شامل مورفین سولفات، متادون هیدروکلراید، فنتانیل سیترات و ... نیز دوز حداکثر ندارند اما اثرات جانبی آن ها شامل تضعیف سیستم اعصاب مرکزی و سیستم تنفسی ممکن است سبب محدودیت در افزایش دوز گردد.

به دو نوع آگونیست خالص شامل مورفین، مپریدین، متادون، فنتانیل و... و آگونیست و آنتاگونیست شامل پنتازوسین، نالبوفین و بوپرنورفین و ... تقسیم می شوند. (۱)

مورفین

امروزه داروهای زیادی با خواص فارماکولوژیکی مشابه مورفین وجود دارد، اما مورفین هنوز به عنوان داروی استاندارد برای بررسی اثر آنالژزیک داروها باقی مانده است. (۳) یک آلکالوئید طبیعی می باشد و تا امروز سنتز شیمیایی آن مشکل است. از لحاظ فارماکولوژیک ایزومر D آن غیر فعال است. در PH فیزیولوژیک ۷٫۶٪ غیر یونیزه می باشد. (۱۳) محلول در آب است و به علت محلولیت کم در چربی عبور از غشاهای ورود به CNS به سختی اتفاق می افتد.

از طرق مختلف مثل دورامتر، موکوس و ... جذب می شود. بنابراین راه های تجویز گوناگون دارد. در پلاسما ۴۵٪ به پروتئین باند می شود و نیز عمر آن بین ۱/۴ تا ۳/۴ ساعت است. بعد از تزریق داخل وریدی به سرعت در بافت ها و ارگان ها پخش می شود و ۹۶٪ تا ۹۸٪ آن طی ۱۰ دقیقه از پلاسما پاک می شود. در تزریق داخل عضلانی بعد از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه به اوج اثر می رسد.

این دارو معمولا برای درمان دردهای حاد و مزمن متوسط تا شدید استفاده می شود.

متابولیست های اصلی آن M۳G (۴۵٪ تا ۵۵٪) و M۶G (۱۰٪ تا ۱۵٪) می باشند. (۱)

بعد از مصرف سریعاً بین بافت های پر عروق مثل ریه ها، کلیه، کبد و طحال پخش می شود. مورفین و متابولیت های فعالش، M^3G و M^6G مقدار کمی از BBB عبور می کنند. توسط سطح پروتئین های پلاسما و وضعیت همودینامیک و جریان خون بافت ها تحت تاثیر قرار می گیرد. به آلبومین و گاماگلوبولین باند می شود.

محل اصلی بیو ترانسفورماسیون آن کبد است. (۳۴،۳۵)

پاراستامول (استامونوفن یا N-استیل-P آمینوفنل):

متابولیت فعال فناستین است (۱۳۰،۳۵) یک داروی آنالژزیک و تب بر جایگزین آسپرین است (۳۶) یک NSAID نیست و مکانیزم اثرش متفاوت از NSAID ها می باشد. دارای خاصیت ضد التهاب کم و بدون فعالیت ضد پلاکتی می باشد. در مقایسه با آسپرین و NSAID ها توان ایجاد آسیب گوارش بسیار کمی دارد و در یک دوز معادل به عنوان آنالژزیک قابل مقایسه با آسپرین است. (۱)

در سال ۱۸۹۳ به عنوان دارو اولین بار مورد استفاده قرار گرفت. (۳۶) مکانیزم اثر آنالژزیک استامینوفن به طور کامل مشخص نشده است هر چند تحقیقات نشان داده که از سنتز پروستاگلاندین جلوگیری می کند اما بر خلاف آسپرین که سبب مهار آنزیم های $COX-1$ و $COX-2$ می شود. استامینوفن از طریق بلوک آنزیم $COX-3$ سبب مهار تولید پروستاگلاندین می شود. (۱)

بعد از مصرف خوراکی بعد از ۳۰ تا ۶۰ دقیقه به حداکثر غلظت پلاسمایی می رسد و نیز عمر پلاسمایی آن ۲ ساعت است و طول اثرش ۴ ساعت می باشد. (۳۳،۳۴)

بین ۲۰٪ تا ۵۰٪ با پروتئین های پلاسما باند می شود. (۳۳،۳۴)

متابولیسم اولیه دارو در کبد انجام می شود. متابولیت آن هپاتوتوکسیک و نفروتوکسیک است. (۳۳،۳۴،۳۵)

معمولاً در بیمارانی که مصرف آسپرین منع مصرف دارد مثل بیمارانی که زخم گوارش دارند یا بیمارانی که درد بدون التهاب دارند استفاده می شود. دوز آن ۳۲۵ تا ۶۵۰ میلی گرم هر ۴ ساعت یا ۱ گرم هر ۶ ساعت با دوز روزانه ۴ گرم می باشد. (۳۶) و اگر بیش از این دوز مورد نیاز باشد می بایست تحت نظر پزشک باشد. (۳۳،۳۴)

معمولاً در دوزهای درمانی توصیه شده به خوبی تحمل می شود. راش و ضایعات آلرژیک دیگر گاهی اتفاق می افتد. (۳۶)

اما اثر سوء جدی این دارو نکرکز کبدی کشنده در مواقع مصرف دوز بالا می باشد همچنین می تواند سبب نکرکز توبولار کلیوی و کومای هیپوگلیسمیک شود.^(۱)

با دوز ۱۰ تا ۱۵ گرمی در بزرگسالان (۱۵۰ تا ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم). هپاتوتوکسیسیته و با دوز ۲۰ تا ۲۵ گرم سبب مرگ می شود.^(۳۲،۳۳)

در شرایط خاص مثل مصرف الکل، سوء تغذیه و مصرف داروهایی مثل باربیتوراتها، کاربامازپین، ایزونیاژید، ریفامپین و... استعداد به سمیت کبدی استامینوفن افزایش می یابد.^(۱)

علائم آن به ترتیب تهوع، درد شکم، بی اشتها، درد RUQ، تندرست در محل کبد، زردی، کواگولوپاتی و افزایش آنزیم های کبدی می باشد.^(۳)

درمان آن با N – استیل سیستئین می باشد.^(۳۲،۳۳)

مروری بر مقالات:

در مقاله ای در سال ۲۰۰۵ توسط Remy et all با جمع آوری ۷ مطالعه، ۲۶۵ بیمار مورفین به روش IV-PCA همراه با استامینوفن و ۲۲۶ بیمار در گروهی دیگر تنها مورفین را با IV-PCA دریافت نمودند. اضافه کردن استامینوفن خوراکی یا IM همراه با کاهش بروز عوارض و افزایش رضایتمندی بیماران نبود. افزودن استامینوفن به مورفین همراه با تأثیری اضافه در بی دردی در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل به میزان فقط ۲۰ درصد بود.^(۴)

در مطالعه دیگری DrHakkiunlugenc et all اثر بی دردی بعد از عمل و عوارض جانبی مورفین، پتدین و ترامادول به روش IV-PCA را با هم مقایسه کردند. ۱۲۰ بیمار با ASA درجه ۱ و ۲ تحت هیستریکتومی شکمی به صورت تصادفی انتخاب شده و بی دردی بعد از عمل را با IV-PCA مورفین، پتدین و ترامادول دریافت کردند. مصرف دارو...

در گروه مورفین در ۲۴ ساعت ۱۶mg تا ۳۰mg، در گروه پتدین ۱۷۶mg تا ۳۵۶mg و برای ترامادول ۳۱۰mg تا ۳۳۰mg بود. مقدار فنتانیل مکمل مصرفی در گروه ترامادول واضحاً بیشتر از دو گروه دیگر بود. در نهایت هر سه دارو در میزان درد و عوارض جانبی مشابه بودند، فقط در گروه ترامادول نیاز به مقدار بیشتری فنتانیل برای کاهش بی دردی بود.^(۵)

در مقاله ای در سال ۲۰۰۲ توسط M.Hyllested بی دردی پاراستامول با NSAID مقایسه شد و نشان داده شد که در جراحی های دندان NSAID ها از پاراستامول بهتر و در جراحی های بزرگ و عمل ارتوپدی اثر هر دو همسان است. اگرچه ترکیب این دو مفیدتر از زمانی است که این دو دسته دارویی به تنهایی استفاده شوند.^(۱۲)

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۴ توسط Testa Get all انجام شد اثر بی دردی بعد از عمل کتورولاک توسط PCA بررسی شد. در این مطالعه ۲۸ بیمار (ASA کلاس ۱ و ۲) در دو گروه به طوری که گروه اول ۱۴ نفر ۱۲۰mg کتورولاک توسط پمپ ۲۰mg بولوس و ۴mg/h به صورت انفوزیون و گروه دوم ۱۴ نفر (۳۰mg کتورولاک هر ۶ ساعت) دریافت کردند. نتیجه مطالعه اثرات چشمگیر ضد درد در طی ۳ ساعت اول در هر دو گروه بود. ولی کنترل در دو ثبات بیمار طی ۶ ساعت اول در گروه اول بیشتر بود. (۱۴)

در مقاله ای که در سال ۱۹۹۵ توسط Cepetaetall انجام شد اثر بی دردی کتورولاک در مقایسه با مورفین با پمپ PCA بعد از عمل جراحی داخل شکمی بررسی شد. در این تحقیق ۵۱ بیمار (ASA کلاس ۱ و ۲) که به صورت الکتیو تحت عمل جراحی داخل شکمی قرار گرفتند به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۲۵ بیمار که ۵mg مورفین بولوس و سپس توسط PCA و گروه دوم ۲۶ نفر که ۳۰mg کتورولاک بولوس و سپس با پمپ PCA در یافت کردند. این مطالعه نشان داد که کتورولاک به صورت IV توسط PCA خیلی بهتر تحمل می شود. (۱۵)

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۷ توسط O.Harapa انجام شد اثرات بررسی کتورولاک و مورفین توسط PCA بعد از عمل مقایسه شد. ۱۹۱ بیمار که تحت عمل جراحی داخل شکمی قرار گرفتند کتورولاک با پمپ PCA، کتورولاک به صورت انفوزیون بولوس و مورفین توسط PCA دریافت کردند. نتایج نشان داد که وقتی کتورولاک توسط پمپ PCA تجویز می شود موثر تر است. (۱۷)

در مقاله ای در سال ۲۰۰۷ Mehmet TuranInal و همکارانش مطالعه ای روی ۵۰ خانم با ۲ و ۱ ASA که تحت سزارین الکتیو قرار گرفته بودند انجام دادند، ۲۵ بیمار ۱۰۰ میلی گرم مپریدین به صورت IV و ۲۵ بیمار ۱ گرم پاراستامول به صورت IV دریافت کردند. در گروه مپریدین نسبت به گروه پاراستامول بعد از جراحی معیار VAS بالاتر بود. در گروه مپریدین بیشتر بیماران VAS بالاتر از ۷ را در دومین ساعت بعد از عمل داشتند. اما در گروه پاراستامول بیشتر بیماران معیار VAS پایین تری در ساعت دوم بعد از عمل داشتند. در گروه مپریدین مصرف کلی داروی بی دردی بیش از گروه پاراستامول بود. (۵)

در سال ۲۰۰۴ Hugo Van Aken و همکارانش روی بیمارانی که با بیهوشی عمومی تحت جراحی دندان مولار سوم قرار گرفته بودند تحقیقی انجام دادند. آنها به ۳۱ بیمار ۲ گرم پاراستامول به صورت IV، ۳۰ بیمار ۱۰ گرم مورفین به صورت IM و ۳۴ بیمار دارونما دادند. ۵ ساعت بعد، درمان را با دوز نصف دوز اولیه تکرار کردند. به مدت ۱۰ ساعت بی دردی بیماران اندازه گیری شد. مورفین و پاراستامول واضحاً موثرتر از دارونما در تمام ساعات اندازه گیری بودند. از ۳۴ بیمار در گروه دارونما ۲۱ مورد، از ۳۱ بیمار در گروه پاراستامول ۶ مورد و از ۳۰ بیمار در گروه مورفین فقط ۴ مورد نیاز به داروی کمکی پیدا کردند. هیچ اختلاف بالینی و آماری واضحی بین گروه مورفین و پاراستامول وجود نداشت. (۳۲)

فصل سوم

مواد و روش ها

Material And Methods

تعریف کاربردی واژه ها

(Visual Analog Scale) :

سیستم امتیاز دهی است که به ۱۰ امتیاز تقسیم می شود و در آن خود بیمار به شرایط خود امتیاز می دهد. در یک طرف بدون علامت (یک) و در سمت دیگر قابل تصورترین شرایط برای فاکتور مورد نظر (ده) (۱۱) و به ما این امکان را می دهد که متغیر کیفی را به کمی تبدیل نمائیم. در این تحقیق برای درد، تهوع و رضایتمندی بیماران استفاده شده است.

عوارض تنفسی:

در این تحقیق افت و اشباع اکسیژن شریانی به زیر ۹۰٪ در هوای اتاق که با پالس اکسی متری اندازه گیری و مونیتورینگ شد.

تغییرات همودینامیک:

کم: تغییر در حد کمتر از ۲۰٪ نسبت به فشار خون و ضربان قلب پایه.

متوسط: تغییر در حد ۲۰٪ تا ۴۰٪ نسبت به فشار خون و ضربان قلب پایه.

زیاد: تغییر در حد بیشتر از ۴۰٪ نسبت به فشار خون و ضربان قلب پایه.

نوع مطالعه:

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی (Clinical trial) و به صورت دوسوکور تصادفی (Double Blind randomized) انجام شد.

جمعیت مورد مطالعه:

جامعه مورد مطالعه شامل بیماران ۲۰ تا ۵۰ ساله با ۱ و ۲ ASA که تحت جراحی کوله سیستکتومی به روش باز قرار گرفته بودند می باشد.

مکان و زمان انجام مطالعه:

این مطالعه در مرکز جراحی شهید رجایی و بیمارستان ولایت روی بیماران مذکور که از اسفند ماه ۱۳۹۱ تا اسفند ماه ۱۳۹۲ تحت جراحی کوله سیستکتومی قرار گرفتند، انجام شد.

روش اجرای طرح:

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی (clinical trial) و دوسوکور (Double Blind) انجام شد، ۳۳۰ بیمار ۲۰ تا ۵۰ ساله با ASA ۱، ۲ که تحت جراحی کوله سیستکتومی به روش باز قرار گرفته اند و طول عمل کمتر از ۲/۵ ساعت داشتند، در همه بیماران پره مدیکاسیون با ۰،۰۲ میلیگرم بر کیلوگرم میدازولام، ۲ میکروگرم بر کیلو گرم فنتانیل، اینداکشن با پروپوفل و تراکوریوم انجام شد. پس از انتقال به ریکاوری به صورت تصادفی به سه گروه با کارت های سفید و مشکی و نارنجی تقسیم شدند. (قبل از عمل نحوه استفاده از پمپ برای بیماران توضیح داده شد) در گروه اول مورفین با دوز بولوس ۱۵ میلی گرم، گروه دوم پاراستامول ۱۰۰ میلی گرم و گروه سوم کتورولاک ۱۵ میلی گرم تجویز شد. در گروه اول مورفین با دوز ۰/۰۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ساعت، گروه دوم پاراستامول با دوز حداکثر ۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ساعت به روش IV-PCA و گروه دیگر کتورولاک حداکثر ۶۰ میلیگرم روزانه دریافت کردند. **lock-out interval** در سه گروه ۱۲ دقیقه بود. افرادی که از داروهای مخدر، مسکن و آرامبخش به طور مرتب و به مقدار زیاد استفاده میکردند و همچنین بیماران با سابقه مشکلات ریوی

وکبدی و کلیوی در این طرح شرکت داده نشدند. میزان درد بیماران بر اساس VAS و عوارض شامل تهوع بر اساس VAS تغییرات همودینامیک، وجود یا عدم وجود خارش و افت اشباع اکسیژن خون شریانی و میزان رضایت بیماران نیز بر اساس VAS هر دو ساعت یک بار به مدت ۸ ساعت توسط شخص ثالث (همکار آموزش دیده) سنجیده شد. در نهایت اطلاعات بدست آمده تحت آنالیز آماری قرار گرفت.

جهت کنترل عوارض تنفسی پالس اکسی متری برای بیماران نصب شد و مونیتورینگ NIBP و ECG انجام شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها:

اطلاعات بدست آمده از بیماران در دو گروه وارد فرم ها شده و پس از جمع آوری داده ها شامل درد (VAS)، رضایت بیماران (VAS)، تهوع (VAS)، تغییرات HR ، BP ، وجود خارش و عوارض تنفسی بیماران در استفاده از مورفین و پاراستامول و کتورولاک (در مصرف کمتر از ۵ روز عوارض گوارشی ندارد) با استفاده از نرم افزار SPSS وارد کامپیوتر شده، یافته های توصیفی استخراج و مقایسه بین گروه ها با بکار گیری تست های ANOVA ، Repeated measure، Kruskal-walis انجام شد.

فصل چهارم

نتایج و یافته ها

Results and findings

از بین کل بیماران مورد مطالعه ۴۰ درصد مرد و ۶۰ درصد زن بودند. (جدول ۱)

جدول ۱: توزیع فراوانی گروه های پاراستامول و مورفین و کتورولاک بر حسب جنس (۳۳۰ نفر)

دارو	مرد	زن	مجموع
مورفین	۴۸ (۴۳/۶٪)	۶۲ (۵۶/۴٪)	۱۱۰
پاراستامول	۴۸ (۴۳/۶٪)	۶۲ (۵۶/۴٪)	۱۱۰
کتورولاک	۳۶ (۳۲/۷٪)	۷۴ (۶۷/۳٪)	۱۱۰
مجموع	۱۳۲ (۴۰٪)	۱۹۸ (۶۰٪)	

بین سه گروه از نظر جنسی تفاوت معنی داری مشاهده نشد. ($P\text{value} > 0.05$)

میانگین سن افراد گروه مورفین $42/40 \pm 7/06$ سال و در گروه پاراستامول $39/27 \pm 7/57$ سال و در گروه کتورولاک $37/21 \pm 8/99$ سال بود.

جدول ۲: مقایسه میانگین درد بر اساس معیار VAS در سه گروه

P.Value	کتورولاک	پاراستامول	مورفین	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
<0/001	۲(۲,۳)	۳(۳,۳)	۴(۴,۴)	در ساعت ۲ (VAS)
<0/001	۱(۱,۲)	۳(۲,۳)	۴(۴,۴)	در ساعت ۴ (VAS)
<0/001	۱(۱,۱)	۲(۲,۳)	۴(۳,۴)	در ساعت ۶ (VAS)
<0/001	۱(۱,۱)	۲(۲,۲)	۳(۳,۳)	در ساعت ۸ (VAS)

در ساعت ۲ از نظر مقایسه درد از طریق VAS گروه مورفین با پاراستامول $P < 0.001$ ، مورفین و کتورولاک $p < 0.001$ و پاراستامول و کتورولاک $P < 0.001$ داشت. در ساعات ۴، ۶ و ۸ هم تغییرات به همین صورت بود. گروه ها جداگانه از طریق آزمون Mannwhitney به صورت دو به دو مقایسه شدند. بین هر دو گروه هم اختلاف معنی دار بود.

یافته ها نشان می دهد که با پیشرفت زمان پس از جراحی میانگین میزان درد در هر سه گروه کاسته شده است. میانگین میزان درد در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ در گروه کتورولاک کمتر از دو گروه دیگر است.

جدول ۳: میانگین تهوع بر اساس معیار VAS در سه گروه

P.Value	کتورولاک	پاراستامول	مورفین	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
<۰/۰۰۱	۱(۱،۲)	۳(۲،۴)	۵(۳،۷)	در ساعت ۲ (VOM)
<۰/۰۰۱	۱(۱،۱)	۱(۱،۲)	۴(۲،۶)	در ساعت ۴ (VOM)
<۰/۰۰۱	۱(۱،۱)	۱(۱،۱)	۳(۲،۵)	در ساعت ۶ (VOM)
<۰/۰۰۱	۱(۱،۱)	۱(۱،۱)	۲(۱،۴)	در ساعت ۸ (VOM)

تغییرات میزان تهوع در ساعت ۲، ۴، ۶ و ۸ در گروه مورفین با پاراستامول $p<۰.۰۰۱$ و گروخ مورفین و کتورولاک $p<۰.۰۰۱$ داشت ولی در ساعت ۲ گروه پاراستامول و کتورولاک $p<۰.۰۰۱$ ، ساعت ۴، $p<۰.۰۰۱$ و ساعت ۶ $p=۰.۴۴۵$ و در ساعت ۸ هم $p=۰.۸۸۲$ داشت. گروه ها جداگانه از طریق آزمون Mannwhitney به صورت دو به دو مقایسه شدند. بین هر دو گروه هم اختلاف معنی دار بود.

جدول ۴: میانگین میزان رضایت بیماران بر اساس معیار VAS در سه گروه

P.Value	کتورولاک	پاراستامول	مورفین	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
<۰/۰۰۱	۷(۷،۸)	۶(۵،۷)	۵(۴،۶)	در ساعت ۲ (VAS)
<۰/۰۰۱	۸(۸،۹)	۷(۷،۷)	۵(۴،۵)	در ساعت ۴ (VAS)
<۰/۰۰۱	۹(۸،۹)	۷(۷،۸)	۵(۴،۶)	در ساعت ۶ (VAS)
<۰/۰۰۱	۹(۹،۹)	۷(۷،۸)	۵(۵،۶)	در ساعت ۸ (VAS)

در ساعت ۲، ۴، ۶ و ۸ تغییرات در گروه مورفین و پاراستامول $p<۰.۰۰۱$ ، مورفین و کتورولاک $p<۰.۰۰۱$ و پاراستامول و کتورولاک $p<۰.۰۰۱$ داشت. گروه ها جداگانه از طریق آزمون Mannwhitney به صورت دو به دو مقایسه شدند. بین هر دو گروه هم اختلاف معنی دار بود.

میانگین میزان رضایت در هر سه گروه نیز با گذشت زمان بیشتر شده در هر چهار زمان جمع آوری داده ها میانگین میزان رضایت بیماران در گروه کتورولاک بیشتر بود.

جدول ۵: تغییرات HR بیماران در سه گروه مورد مطالعه (تعداد ۳۳۰ نفر)

دارو	در ساعت ۲			در ساعت ۴			در ساعت ۶			در ساعت ۸		
	کم < ۲۰٪	متوسط ۲۰-۴۰٪	زیاد > ۴۰٪	کم < ۲۰٪	متوسط ط -۴۰ ٪۲۰	زیاد > ۴۰٪	کم < ۲۰٪	متوسط -۴۰ ٪۲۰	زیاد > ۴۰٪	کم < ۲۰٪	متوسط -۴۰ ٪۲۰	زیاد > ۴۰٪
مورفین	۱۴ (٪۱۲,۷)	۹۵ (٪۸۶,۴)	۱ (۰,۹٪)	۷۶ (٪۶۹,۱)	۳۴ ۳۰,۹ (٪)	۰ (٪۰)	۹۹ (٪۹۰)	۱۱ (٪۱۰)	۰ (٪۰)	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-
پاراستامول	۷۷ (٪۷۰)	۳۳ (٪۳۰)	۰ (٪۰)	۱۱۰ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۱۱۰ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-
کتورولاک	۱۰۴ (٪۹۴,۵)	۶ (٪۵/۵)	۰ (٪۰)	۱۰۹ (٪۹۹/۱)	۱ ۰/۹ (٪)	۰ (٪۰)	۱۱۰ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-

در ساعت ۲ تغییرات HR گروه مورفین با پاراستامول $P=۰/۸۰۸$ و گروه مورفین با کتورولاک $P=۰/۵۷۷$ داشت. گروه پاراستامول با کتورولاک $P=۰/۹۲۴$ را نشان می داد.

جدول ۶: تغییرات BP (MAP) بیماران در سه گروه مورد مطالعه (تعداد ۳۳۰ نفر)

دارو	در ساعت ۲			در ساعت ۴			در ساعت ۶			در ساعت ۸		
	کم < ۲۰	متوسط ۲۰-۴۰	زیاد < ۴۰	کم < ۲۰	متوسط ۲۰-۴۰	زیاد < ۴۰	کم < ۲۰	متوسط -۴۰ ٪۲۰	زیاد < ۴۰	کم < ۲۰	متوسط ۲۰-۴۰	زیاد < ۴۰
مورفین	۱۷ (٪۱۵,۵)	۹۲ (٪۸۳,۶)	۱ (٪۰,۹)	۹۳ (٪۸۴,۵)	۱۷ (٪۱۵,۵)	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-
پاراستامول	۱۰۷ (٪۹۷,۳)	۳ (٪۲,۷)	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-
کتورولاک	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-	۱۱۰ (٪۱۰۰)	-	-

در ساعت ۲ تغییرات BP در بیماران گروه مورفین در مقایسه با پاراستامول $P=0.433$ و گروه مورفین باکتورولاک $P>0.001$ و گروه پاراستامول با کتورولاک $P=0.014$ داشت.

در این مطالعه بیماران در ساعت ۲، ۴، ۶ و ۸ در مورد وجود و یا عدم وجود خارش نیز مورد بررسی قرار گرفتند که فقط یک بیمار از گروه مورفین در ساعت ۲ از خارش شاکی بود (۲/۹٪) در ساعت ۴، ۶ و ۸ هیچ شکایتی از خارش وجود نداشت.

همچنین از نظر کاهش اشباع اکسیژن شریانی توسط پالس اکسی متر این سه گروه مورد ارزیابی قرار گرفتند. هیچ گزارشی مبنی بر کاهش اشباع اکسیژن شریانی به زیر ۹۰٪ وجود نداشت.

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

Discussion and conclusion

بحث:

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه سه داروی مورفین و پاراستامول و کتورولاک در ساعات اولیه پس از عمل جراحی در صورت استفاده به روش IV-PCA عوارض خارجی ایجاد نمی کنند، هر سه دارو سبب کاهش درد و ایجاد رضایت در بیماران می شوند که کاهش درد به کمک کتورولاک از مورفین و پاراستامول بیشتر می باشد.

مطالعاتی که در سال های گذشته بر روی تخفیف درد بعد از عمل با داروها و شیوه های گوناگون انجام شده بسیار زیاد می باشد. با توجه به اینکه بررسی حاضر تلاشی برای مقایسه تاثیر بی دردی پاراستامول و کتورولاک به عنوان داروهایی کم عارضه با مورفین به عنوان داروی استاندارد برای تعیین تاثیر بی دردی داروها می باشد، در این بخش به نتایج این تحقیق و تعدادی از تحقیقات مشابه که برای کنترل درد از پاراستامول و کتورولاک استفاده شده، اشاره و آن ها را مورد بحث و بررسی قرار می دهیم:

در این مطالعه ۳۳۰ بیمار ۲۰ تا ۵۰ ساله با ۱ و ۲ ASA تحت جراحی کوله سیستکتومی به روش باز به سه گروه به صورت تصادفی تقسیم شدند. به بیماران گروه اول به طور متوسط ۰/۰۲ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن در ساعت از داروی مورفین و بیماران گروه دوم حداکثر ۱ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن در ساعت پاراستامول و گروه سوم کتورولاک حداکثر ۶۰ میلیگرم روزانه توسط روش IV-PCA داده شد. سپس میزان درد بر اساس VAS و عوارض داروها شامل تهوع بر اساس VAS، تغییرات همودینامیک، وجود خارش و افت اشباع اکسیژن شریانی و میزان رضایت بیماران بر اساس VAS در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ پس از عمل مورد سنجش قرار گرفت. در نتایج نهایی در ساعات ۲، ۴، ۶ و ۸ میانگین درد در گروه کتورولاک کمتر از پاراستامول و مورفین است. میانگین تهوع در گروه کتورولاک از دو گروه دیگر کمتر و میزان رضایت بیماران در گروه کتورولاک بیشتر است.

تغییرات BP و HR در ساعت ۲ بین سه گروه معنی دار بود.

فقط در گروه مورفین در ساعت ۲ بیماران از خارش شکایت داشتند.

در سال ۲۰۰۴ Hugo van Aken و همکارانش در تحقیقی که به طور همزمان در دانشگاه مونیخ آلمان و دانشگاه پزشکی آمستردام در هلند و گروه بیهوشی دانشگاه Leven در بلغارستان انجام دادند. در این مطالعه تصادفی دو سوکور تاثیر بی دردی پاراستامول با مورفین مقایسه گردید. بیمارانی که درد متوسط تا شدید بعد از جراحی دندان مولار سوم با بیهوشی را تجربه می کردند به صورت تصادفی تحت درمان با پاراستامول وریدی ۲ گرم (۳۱ نفر)، مورفین عضلانی ۱۰ میلی گرم (۳۰ نفر) یا دارونما (۳۴ نفر) قرار گرفتند. ۵ ساعت بعد درمان با دوز نصف مقدار اولیه تکرار گردید و اندازه گیری استاندارد بی دردی به مدت ۱۰ ساعت انجام شد.

پاراستامول و مورفین واضحاً موثرتر از دارونما در تمام ۱۰ ساعت مطالعه بودند. از ۳۴ بیمار گروه دارونما ۲۱ بیمار و از ۳۱ بیمار گروه پاراستامول ۶ بیمار و از ۳۰ بیمار گروه مورفین ۴ بیمار نیاز به داروی کمکی پیدا کردند. هیچ اختلاف آماری و بالینی معنی داری بین دو گروه مورفین و پاراستامول مشاهده نشد. عوارض در گروه پاراستامول به طور معنی داری کمتر از گروه مورفین بود. ($p < 0.027$) (۱۴)

مقدار داروی مصرفی در تحقیق ما و مطالعه ذکر شده تقریباً برابر بود فقط اختلاف موجود در نحوه تجویز مورفین بود که در مطالعه مذکور به صورت IM بوده و اینکه در بررسی ما از پمپ IV-PCA استفاده گردید. در نهایت نتایج هر دو بررسی بسیار مشابه بوده و هر دو تحقیق پاراستامول را در کنترل درد بعد از عمل قابل مقایسه با مورفین دانستند. و با توجه به نحوه تزریق مورفین در تحقیق ما که به صورت IV بود، در مقایسه با مطالعه مذکور که به صورت IM بود، مورفین نسبت به پاراستامول در چند ساعت اول موثرتر بود.

در بررسی دیگری در سال ۲۰۰۷ توسط Mehmet Tureninal و همکارانش در بیمارستان نیروهای نظامی در ترکیه انجام شد. (۱۵)

در مطالعه ای تصادفی، دوسوکور، ۵۰ خانم با ASA ۱، تحت جراحی سزارین الکتیو با شرایط یکسان انتخاب شدند. بعد از کلامپ بند ناف و ۳۰ دقیقه قبل از پایان عمل به ۲۵ بیمار ۱ گرم پاراستامول به صورت IV طی ۱۵ دقیقه و به ۲۵ بیمار دیگر ۱۰۰ میلی گرم مپریدين IV طی ۱۵ دقیقه داده شد. سپس در دقایق صفر، ۱، ۵، ۳۰ و ساعات ۱، ۲، ۴، ۶ و ۸ و ۲۴ میزان درد بیماران بر اساس VAS و عوارض موجود مورد سنجش قرار گرفت. ارزیابی ها نشان داد که در گروه مپریدين بعد از ۲ ساعت حداکثر درد و ایجاد VAS بیش از ۷ در بیشتر بیماران به همراه نیاز به داروی کمکی اتفاق افتاد و همچنین در گروه مپریدين ۱۵ بیمار نیاز به ۳ دوز داروی کمکی پیدا کردند که این تعداد در گروه پاراستامول فقط ۳ بیمار بود. (۱۵)

و از لحاظ مقدار عوارض جانبی دو گروه بسیار مشابه هم بودند. و در نهایت در بررسی مذکور نشان داده شد که پاراستامول IV واضحاً موثرتر از مپریدين در کنترل درد بعد از عمل جراحی سزارین می باشد. (۱۵)

در مطالعه ای تصادفی و دوسوکور که در سال ۱۹۹۷ توسط Ohara Da و همکارانش انجام شد ۵۰ بیمار ASA کلاس ۱ و ۲ انتخاب شدند و میزان بی دردی باکتورولاک و مورفین با IV-PCA در آن ها مقایسه شد. گروه اول کتورولاک به صورت بولوس و گروه دوم کتورولاک به صورت بولوس و انفوزیون با پمپ PCA دریافت کردند. میزان نیاز به مورفین اضافه در گروه اول ۷۱٪ و در گروه دوم ۶۷٪ و در گروه سوم ۳۸٪ بود. به طور کلی میزان تخفیف درد از طریق امتیازدهی گروه سوم و دوم که کتورولاک را به صورت انفوزیون دریافت کردند مشابه بود. این مطالعه ثابت کرد که کتورولاک جهت تجویز به صورت IV-PCA می تواند نتایجی مشابه و حتی بهتر از مورفین داشته باشد. (۱۱)

١. Ronald D. Miller et al. Miller, S Anesthesia 7th edn. Philadelphia : CHURCHILL LIVINGSTONE ; 2010
٢. Laurence L. Brunton , John Slazoff , Keith L. Parker Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th edn. New York : MAC GRAW – HILL ; 2006
٣. Rodgers , B.M. Webb , C.J. Storgios . D and Newman B.M. patient controlled analgesia in pediatric surgery . J. pediatr . surg . 1988 , 23:259-262
٤. Remy C , Marret E , Bonnet F. Effect of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery : meta – analysis of randomized controlled trials . British Journal of Anaesthesia 2005 ; 94:505-13
٥. Hakki Unlugenc MD , Mehmet Ali Vardar MD , Sibel Tetiker MD . A Comparative study of the analgesic effect of patient – controlled morphine , pethidine , and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy . Anesthesia & Analgesia 2008;106:309-312
٦. Baltali S, Turkoz A, Bozdogan N, Demirturk OS, Baltali M, Turkoz R, et al. The efficacy of intravenous patient-controlled remifentanyl versus morphine anesthesia after coronary artery surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009;23:170-4.
٧. Mao J, Price D, Mayer D. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain 1995;62:259-74.
٨. Chen WH, Liu K, Tan PH, Chia YY. Effects of postoperative background PCA morphine infusion on pain management and related side effects in patients undergoing abdominal hysterectomy. J Clin Anesth 2011;23:124-9.
٩. Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J. Post operative pain management after intraoperative remifentanyl. Anesth Analg 1999;89:540-5.
١٠. Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V, Cortínez LI. Effect of timing of morphine administration during remifentanyl- based anesthesia on early recovery from anesthesia and postoperative pain. Br J Anaesth 2002;88:814-8.
١١. Ghahiri AA, Fereidoni F, Abdi F, Ghasemi M, Kian Sadr O. Comparison study on effect of intramuscular pethidine injection against intravenous patient control analgesia (PCA) after elective cesarean section. J Isf Med School 2011;29:215-21. [In Persian]

١٢. M.Hyllested et al. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in Postoperative pain management :a qualitative review . British Journal of Anesthesia 2002 ;88(2):199-214
١٣. Svensson C, Yaksh T. The spinal phospholipase-cyclooxygenase- prostanoid cascade in nociceptive processing. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002;42:553-83.
١٤. Testa G, borzomati V, Rossi A, Sollevanti M, Mariano P, Baragatti E, Martinazzoli A. Use of ketorolac in patient controlled analgesia (PCA) in postoperative pain. 1994 Apr;47(4): 357-62.
١٥. Cepeda MS, varges L, Ortegón G, sanchez Ma, Carr DB. Comparative analgesic of patient-controlled analgesia with ketorolac versus morphine after elective intraabdominal operations. 1995 Jun;80(5): 1150-3.
١٦. A Comparison of Ketorolac Tromethamine/Oxycodone Versus Patient-Controlled Analgesia With Morphine in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Patients

James E. Popp, M.D., William A. Sanko, M.D., Aasha K. Sinha, B.V.Sc.,

and Christopher C. Kaeding, M.D.
١٧. O'Hara DA, Fanciullo G, Hubbard L, et al. Evaluation of the safety and efficacy of ketorolac versus morphine by patient-controlled analgesia for postoperative pain. Pharmacotherapy 1997;17:891-9.
١٨. Elseify ZA, El-Khattab SO, Khattab AM, Atta EM, Ajjoub LF. Combined parecoxib and I.V paracetamol provides additional analgesic effect with better postoperative satisfaction in patients undergoing anteriorcruciate ligament reconstruction. Saudi J Anaesth 2011;5:45-9.
١٩. Nikolajsen L, Haroutiunian S. Intravenous patientcontrolled analgesia for acute postoperative pain. Eur J Pain Supp 2011;5:453-6.
٢٠. Imani F, Aleboye MR, Farahini H, Tavvaf H, Sakhaei M. Comparison of patient controlled intravenous analgesia and patient controlled regional analgesia through femoral catheter after anterior cruciate ligamentum repair. Razi J Med Sci 2010;17:16-22. [In Persian]
٢١. Mercadante S. Intravenous patient-controlled analgesia and management of pain in post-surgical elderly with cancer. Surg Oncol 2010;19:173-7.

٢٢. Van Aken H, Thys L, Veekman L, Buerkle H. Assessing analgesia in single and repeated administration of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesth Analg* 2004;98:159-65.
٢٣. Inal MT, Celik NS, Tuncay FS. Iv paracetamol infusion is better than iv meperidine infusion for post operative analgesia after caesarean section. *Inter J anesth* 2007;15:5.
٢٤. . Munoz HR., Guerrero ME., Brandes V., et al. Effect of timing of morphine administration during remifentanyl- based anesthesia on early recovery from anesthesia and postoperative pain. *British Journal of Anesthesia* 88(6): 814-8 (2002)